Transfüzyon Tıbbında Yapılan Temel Hatalar

Önder ARSLAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Öldürücü hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının en sık nedeni ya kan ünitesinin, ya da alıcının yanlış tanımlanmasıdır. Güvenli transfüzyon için gerekli basamaklar arasında hastanın ve kan örneğinin pozitif tanımlanması kritik önem taşır. Örnek alınmasından sonra, kan bankası içinde ve dışındaki tanımlama sistemlerinin teknik ve kayıt hatalarının olmaması için yerleşmiş olması gereklidir.

Transfüzyon sırasında, kan komponent ünitesinin uygunluk etiketi (bu etiket çıkarılmamalıdır) hastanın tanımlama bileziği ile karşılaştırılmalıdır. Hasta infüzyon başladıktan 5-10 dakika içinde doğrudan gözlenmeli ve transfüzyon tamamlanana kadar periodik olarak kontrol edilmelidir.

Kanın ısıtılması

Soğuk kanın 100 ml/dk' yı aşan hızda transfüzyonu, ısıtılmış kan alan kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek kardiyak arrest riski taşır. Ancak, daha düşük hızda yapılan transfüzyonlarda rutin olarak ısıtılmış kana gereksinim yoktur.

Kan ısıtıcılar iki tiptir :1) Isının monitorize edildiği su banyosuna yerleştirilmiş sarmal plastik tüpler ve 2) düz plastik kan torbası ile temasta olan elektrikle ısıtılmış tablalar. Otomatik ısıtma araçlarının görülebilir bir termometresi olmalı ve duyulabilir bir uyarı sistemine sahip olmalıdır. Sıcak suda immersiyon ile tüm kan ünitesinin ısıtılması veya mikrodalga kan ısıtıcılarının kullanılması aşırı ısıtmaya bağlı hemoliz olabileceği için önerilmez.

Kan ısıtıcılarının kullanımı, genellikle hızlı ve fazla sayıda transfüzyon gereksinimi olan (50 ml/kg/saat'in üzerinde) erişkinler, bebeklerde exchange transfüzyonlar, 15 ml/kg saatin üzerinde transfüzyon yapılan çocuklar ve ciddi soğuk alloimmün hemolitik anemisi olan hastalara kısıtlıdır.

Kan komponentlerinin infüzyonu için zaman limitleri

Bakteriyel kontaminasyon riski nedeni ile kan ünitesi oda sıcaklığında çok kısa süre tutulmalıdır. Kan 4 saat içinde infüze edilmelidir. Eğer bu zamanın aşılması bekleniyorsa, ünite parçalara bölünmelidir ve bu porsiyonlar kullanılana kadar kan bankası buzdolabında saklanmalıdır. 10°C nin üzerinde ısınmasına izin verilen ama kullanılmayan kan, transfüzyon servisi tarafından tekrar kullanılmamalıdır. Kan hiçbir zaman monitorize edilmeyen buzdolaplarında saklanmamalıdır.

Eşlik eden intravenöz solüsyonların kullanımı

Kan komponentleri ile sadece % 0,9 NaCl verilebilir. Diğer solüsyonlar hipotonik olabilir (örn. % 5 dekstroz) ve in vitro olarak hemolize neden olabilir veya in vitro koagülasyonu başlatabilecek kalsiyum gibi (ringer laktat) ek maddeleri içerebilir. İnfüzyon hızını arttırmak ve viskoziteyi azaltmak için, kırmızı kan hücreleri normal salinle dilüsyone edilebilir. Bir çok nedenle, medikasyonlar hiçbir zaman kan ünitesine ilave ediğlmelidir. Aşırı yüksek pH' ları nedeni ile bazı ilaçlar hemolize neden olabilir. Dahası, eğer medikasyon kana eklenirse ve transfüzyona herhangi bir nedenle ara verilirse, infüze edilen medikasyon dozu bilinemeyebilir. Son olarak, herhangi bir istenmeyen transfüzyon reaksiyonu olursa, kana mı, yoksa ilaca mı bağlı olduğu anlaşılamayabilir.

Filtreler

Kan pıhtıları ve diğer birikmiş parçaların uzaklaştırılması için tüm kan komponentleri filtreden geçirilmelidir. Standard kan filtreleri, 170 mikronluk delik boyutu ile büyük agregat ve pıhtıları tutar. Mikroagregat kan filtreleri 20-40 mikonluk deliklerle mikroagregat artıkları tutar ve sıklıkla kardiyak bypass cihazında kan sirküle edildiğinde kullanılır. Rutin kan transfüzyonlarında endike değildir ve lökosit azaltılmış kan komponentini sağlamaz. Üçüncü jenerasyon kan filtreleri lökosit azaltılmış kan komponentini sağlar. Mikroagregat ve lökosit filtrelerinin dezavantajları tıkanabilir olması ve hızlı kan verilmesine direnç göstermelidir. Bu problemler, söz konusu durumlarda kullanımdan önce laboratuarda lokosit azaltılmış komponentlerin kullanılması ile ortadan kaldırılabilir.

Infüzyon araçları

Bir çok elektronik infüzyon aracı (kan pompası) mevcuttur. Bu makineler parenteral sıvıları; bunlara kan komponentleri de dahildir; 1 ml/saat kadar düşük hızlarda verebilir. Bu pompalama mekanizmaları üreticilerine göre farklılıklar gösterir ve şırınga tipi pompalama sistemleri, peristalitik roller makineler ve elektromekanik pompalar pozitif volümetrik yer değiştirme prensibi ile çalışır.

Bu sistemler üretici tarafından sağlanan pompa kasetleri gerektirirken, bazıları standart intravenöz setlerle kullanılabilir. Tam kan ile kullanıldığında çoğu pompa sistemleri mekanik hemolize yol açmaz; gross hemoliz bazı modellerle kırmızı kan hücreleri verilirse oluşabilir. Kanı 2 L/dk gibi yüksek hızda verebilen hızlı infüzyon makineleri de vardır.

Kan transfüzyonları çeşitli istenmeyen reaksiyona neden olabilir. Bu reaksiyonlar akut veya gecikmiş olabilir ve alıcıların % 10'undan fazlasında gelişebilir. Çünkü kan tehlikeli bir biyolojik sıvıdır. Transfüzyon tedavisi, tedavinin risk ve yararlarının dikkatli analizi ile yapılmalıdır. Sadece, yararı riskten ağır basıyorsa reçete edilmelidir. Hastalara transfüzyonun riskleri ve yararları anlatılmalı, alternatifleri sunulmalıdır. Bir çok durumda, hastanın rızasını gösteren belgenin, önlem olarak kayıtlar arasında bulundurulması gerekir.

Akut transfüzyon reaksiyonları transfüzyonun tamamlanmasından kısa süre sonra (24 saat içinde) veya transfüzyon sırasında ortaya çıkar. Bu reaksiyonların şiddeti çeşitlilik gösterir. Hayatı tehdit eden transfüzyon reaksiyonlarının çoğu, transfüzyon sırasında ortaya çıkar. Bu yüzden tüm hastalar transfüzyon sırasında izlenmeli ve herhangi bir yan etki ve belirti hemen incelenmelidir.

Akut hemolitik reaksiyonlar

Hemolitik reaksiyon, nakledilen eritrositlerin immün aracılı yıkımı sebebiyle olur. Bu reaksiyonlar olayın olduğu zamana göre akut ve gecikmiş reaksiyonlar olarak ayrılabilir; yine her ikisi de intravasküler veya ekstravasküler boşlukta oluşuna göre de ayrılabilir. Bir akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR) daha önceden, klinik önemi olan ve nakledilecek hücrelere karşı antikoru olan alıcılara, uygun olmayan kırmızı hücreler nakledilince olur. Örneğin A grubu kırmızı hücrelerin B veya 0 grubu alıcılara nakledilmesi gibi. Bu olay en çok, uygunluk testinde hasta kan örneğinin yanlış yorumlanması ve transfüzyonun yapılması sonucunda olur. AHTR tipik olarak infüzyonun başlamasından sonraki dakikalar içinde gelişir. En çok ABO uygunsuz kan transfüzyonunda olduğu gibi, alıcının antikorları kompleman bağlarsa, akut intravasküler hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AIHTR) olur. IgM ya da kompleman bağlayıcı IgG yapısında olan Anti-A ve Anti-B, Komplemanın C5-9 komponentine bağlanarak (membran atak kompleks) aktive olmasından sorumludur. C5-9' un bağlanması sonucu eritrositlerin membranında delik açılır. Su bu kanallardan içeriye girer ve ozmotik intravasküler lizis olur. Bu hemoglobinemi yapar, serbest hemoglobin böbreklerde temizlenir, hemoglobinüri olur. Bu iki belirti AIHTR'nin tanınmasında önemlidir. AIHTR'de şokun ciddi klinik belirtileri, hipotansiyon ve bronkospazm görülür. Bunun sebebi kompleman fragmanları, anaflatoksin, C3a C5a ve diğer inflamasyon mediatörleridir. Ek olarak renal iskemi olur. Bu da tübüler nekroz ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Renal iskemi, serbest hemoglobinin nitrik okside bağlanmasıyla artar. Nitrik oksit; endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen güçlü bir vazodilatördür. EDRF aktivitesi, güçlü vazokonstrüktör olan endotelinle denge durumundadır. Nitrik oksit bağlanınca renal vazokonstrüksiyon, tübüler nekroz ve böylece böbrek yetmezliğine sebep olur. Koagülasyon kaskadı aktive olduğu gibi, disemine intravasküler koagulasyon (DIC)'u da başlatabilir. Klinik semptomlar sitokinlerin aktive olmasıyla ilgilidir. Bunların içinde proinflamatuar sitokinler: İnterlonkin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF -$\propto$) vardır. Ateş, hipotansiyon,

beyaz hücrelerin aktivasyonu ve pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna sebep olurlar.

AIHTR'nin şiddeti, dereceli ve doz bağımlıdır. Genellikle verilen fazla miktar uygunsuz kan ve hızlı infüzyon yapılması, daha şiddetli reaksiyona sebep olur. AIHTR tedavisi; acil durumdur. Bir AIHTR'den şüpheleniliyorsa infüzyon hemen durdurulmalı ve sebebi bulunup düzeltilene kadar ilave ünite kırmızı hücreler verilmemelidir. Akut intravasküler hemolizde kırmızı hücrelerde uygunsuzluk bulunmazsa hemen hemolizin immun olmayan sebepleri araştırılmalıdır.

Çoğu AHTR intravasküler iken, eğer antikor komplemana bağlanmazsa veya sadece C 3'e bağlanırsa, reaksiyonun sonucu akut ekstravasküler HTR'dir. Akut ekstravasküler HTR (AEHTR) tablo 5' te görülen ciddi klinik belirtilerle ilişkili değildir. C3a, C5a gibi biyolojik yanıt düzenleyiciler ve IL-1, IL-6 gibi sitokinler ve diğer proinflamatuar sitokinlerin daha az bir kısmı olaya katılır. AEHTR nin sıklıkla içerdiği ilave bulgular ateş, yeni pozitif direkt antiglobulin testi (transfüze edilen, uygunsuz kırmızı hücrelere antikor bağlanmasıyla uyumludur) ve herhangi bir belirgin kanama işareti olmadan hemotokrit düşüşüdür. Kırmızı hücrelerin membranında komplemanın C5-9 komponentinin fiksasyonunun eksik olmasıyla uyumlu olarak; hemoglobinemi ve hemoglobinüri AEHTR'de nadiren görülür. Plazma içeren ABO uygunsuz trombositlerin transfüzyonu ve nadiren IV IG uygulaması, uygunsuz izohemaglutinlerin pasif infüzyonu yüzünden ciddi hemolitik reaksiyonlara neden olabilir.

Nonimmün hemoliz

Transfüze edilen kanın mekanik hemolizi, mekanik kalp kapakçıkları veya vücut dışı dolaşım yüzünden olabilir, çünkü eritrositler makaslama zoruyla karşılaşmaktadır. Aynı set üzerinden kan infüzyonuyla birlikte seyreltik kristaloid solüsyonlar (hipotonik salin gibi), % 5' lik dekstroz solüsyonu, distile su veya ilaç uygulamaları, transfüze edilen eritrositlerin ozmotik lizisine ve damar içi hemolizine sebep olur. Kan ısıtıcılarının bozulup, aşırı ısıtması, soğutucunun bozulup dondurması veya bakteriel bulaş, transfüzyondan önce hemolize sebep olabilir. Her nekadar mekanik veya osmotik sebepli hemoglobinüri olabilirse de, bu nadiren immun aracılı hemolizin semptom kompleksiyle ilişkilidir. Bununla birlikte hemoglobinemi ve/veya hemoglobinürinin sebepleri mümkün olduğunca değerlendirilmeye çalışılmalıdır. Çünkü immun AHTR' nin tanısındaki gecikme ciddi klinik komplikasyonlara götürebilir.

Akut Transfüzyon Reaksiyonu Çalışma Şeması

Eğer bir akut transfüzyon reaksiyonu olursa:

1. Hemen kan komponentinin infüzyonunu durdur.
2. Doğru hastaya doğru ünitenin verildiğini doğrula.
3. Damar yolunu aç ve kristaloid veya kolloid solusyonuyla idrar çıkışının yeterli olup olmadığını kontrol et.
4. Kan basıncını ve nabzını kontrol et.
5. Ventilasyonu kontrol et.
6. Hastanın doktoruna ve kan bankasına haber ver.
7. Transfüzyon reaksiyonu çalışmaları için kan ve idrar örneği al.
8. Kan torbasını ve infüzyon setini, bekletmeden transfüzyon servisine gönder.
9. Kan bankası, şüpheli transfüzyon reaksiyonlarında şu çalışmaları yapar:
   A. Kayıtlardan, doğru hastaya doğru komponentin nakledildiğini kontrol et.
   B. Plazmayı hemoglobinemi açısından değerlendir.
   C. Direkt antiglobulin testi yap.
   D. Gereken diğer serolojik testleri tekrarla (ABO, Rh)

Eğer intravasküler hemoliz doğrulanırsa:

10. Böbrek fonksiyonlarını kontrol et (Bun, Kreatinin)
11. Diürezi başlat.
12. İdrarda hemoglobinüri için inceleme yap.
13. Pıhtılaşma durumunu kontrol et (Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, Fibrinojen, trombosit sayımı)
14. Hemoliz belirtilerini kontrol et (Laktat dehidrogenaz, bilirubin, haptoglobulin, plazma hemoglobini)
15. Uygunluk testlerini tekrarla (crossmatch)
16. Eğer sepsis şüphesi varsa üniteden ve hastadan kültür al.

Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları

Ateş çeşitli tiplerdeki transfüzyon reaksiyonları ile ilişkili olabilir ve febril reaksiyon, bakteriel kontaminasyonun veya akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunun ilk belirtisi olabilir. Ateş; infüzyon,

inflamasyon, antijen-antikor reaksiyonları, toksin salınımını da kapsayan değişik patolojik süreçlerin son ortak yoludur. Bu uyarımların hepsi lökositlerin aktivasyonunu başlatır, hipotalamustaki ısı düzenleyici merkezi uyaran IL-1 ve diğer proinflamatuar sitokinlerin üretimine sebep olur. Bu, termoregulatör nöronlarca kontrol edilen vucüt ısısı düzeyini değiştiren PGE_2 (Prostoglandin E_2) üretimini aktive eder. Ateş, hastanın altta yatan durumuna bağlı olabilir. Bu durumda transfüzyon için kontrendikasyon oluşturmaz. Ateş yükselmesi 1°C'den fazlaysa muhtemelen titremeyle birliktedir. Bu durum transfüzyondan sonra 2 saat daha sürerse ve başka bir sebebe bağlanamıyorsa, febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu olarak kabul edilir (FNHTR). FNHTR transfüzyonların % 1'inden azıyla ilgilidir. Aynı hastada ikinci FNHTR ihtimali, takip eden transfüzyonlarda 8'de 1' dir Bu genelde alıcıdaki antikorlara bağladır. (sitotoksik antikorlar ve lökoaglutininler). Doğrudan, nakledilen lökosit veya trombositlere karşıdır. Bu antijen-antikor reaksiyonlarının sonucunda endojen pirojenler (IL-I, IL-6, TNF -∝) oluşur ve semptomlar kompleksine katkıda bulunurlar. FNTHR tanısı, istisnaların tanısıdır çünkü bu sitokinler transfüzyonla ilgisi olmayan olaylarda da üretilebilirler. Lokositi azaltılmış kan komponentlerinin kullanımı reaksiyonları hafifletebilir ama tamamen ortadan kaldırmaz. Lökosit içeren trombositlerde normal kan bankası depolarında endojen pirojenler üretilebilir. Böylece bazı hastalarda üçüncü kuşak kan filtrelerinin kullanılmasına rağmen niçin FNHTR'nin olduğu; önceden salınmış sitokinleri içeren depo kan komponentlerinin nakledilmesiyle açıklanabilir. Depolanmış trombosit üniteleri içindeki önceden oluşmuş sitokinler, aynı trombosit ünitesi içindeki selüler trombosit parçacıklarından daha fazla febril reaksiyona sebep olur. Depolanmış trombositi göndermeden plazmasının hacmini azaltmak veya depolama öncesi lökositleri azaltma yöntemlerinin her ikisi de FNHTR insidansını azaltır. FNHTR insidansı seyrek olarak transfüzyon yapılan alıcılarda % 1'den daha azken, kronik olarak transfüzyon yapılan hastalarda % 10,3'e kadar çıkar. Çoğu febril reaksiyonlar ateş düşürücülere cevap verir. Genel olarak, aspirin trombositopenik hastalarda kullanılmamalıdır. Böyle hastalarda asetaminofen veya nonsteroidal antiinflamatuarlar tercih edilir. Febril reaksiyonlar nadiren hayatı tehdit eder, ama hastaların rahatını bozup, huzursuz edebilir. İkinci planda da FNHTR çalışması hastanenin kaynaklarının israf olmasına sebep olur. Antihistaminikler prostoglandin E_2 üretimini inhibe etmez, bu yüzden febril reaksiyondan korunmada rolü yoktur.

Transfüzyonda hipotansif reaksiyonlar

Bradikinin üretimini uyaran bazı biyomateryallerden olan kalllikrein türlerini içeren bazı trombosit ve eritrosit transfüzyonlarının ardından hipotansif reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bradikinin in-vivo etkileri: ateş veya titreme olmadan; hipotansiyon, karın ağrısı ve flashingdir. Bu reaksiyonların bazılarında hastalar anjiyotensin converting enzimi (ACE) inhibitoru ilaçlar alıyorken, negatif yüklenmiş lokosit azaltıcı filtreden geçirilmiş kan almışlardır. ACE, kininaz II' ye özdeştir. Bu enzim bradikinini parçalamaktadır. Hastalarda kininaz II'nin blokajı, bradikininin yarı ömrünü uzatmakta böylece septomların daha ağırlaşmasına neden olmaktadır. Bradikininin yarı ömrü 15-30 saniye olduğu için, yatak başında lökosit eliminasyonu yerine depolama öncesi lökosit eliminasyonu, filtre biyomateryal ile temas sonucu oluşacak reaksiyonları önlemeye yardımcı olur. Yoğun bakım uzmanları ACE inhibitörü kullanan hastalarda, yatak başında lökosit azaltıcı filtre kullanıyorlarsa bu komplikasyon riskine dikkat etmelidirler.

Bakteriel kontaminasyon

Depo kanlarında bakteriel kontaminasyon nadir görülen bir durumdur ancak transfüzyon alıcısı için ciddi risk taşır. Bakteriler, flebotomi için damar yolu açılırken uygunsuz hazırlanmış deriden, komponent hazırlanırken, taşınırken veya donördeki gizli bakteriemi nedeniyle kan torbasına girerler. Kan ünitelerindeki bildirilen tüm bakteriel kontaminasyon oranı %0,3 tür. Bazı bakteriler en iyi oda ısısında ürerler, bazıları da 1-6 °C deki ısılarda en iyi ürerler. Gram-Pozitif ve Gram-Negatif organizmaların ikisi de eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu içinde üreyebilirler. Kontamine olmuş eritrosit süspansiyonu gözle muayenede normal görünebilir veya renginde hafif değişiklikler olabilir. Transfüzyon sırasında veya sonrasında hastada titreme, yüksek ateş, dispne, hipotansiyon ve şok gelişebilir. Genelde hemoglobinemi ve hemoglobinüri yoktur. Septik transfüzyon reaksiyonu düşünülüyorsa hemen agresif resusitatif tedavi ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Şüpheli septik transfüzyon reaksiyonları hemen transfüzyon servisine bildirilmelidir. Aynı donasyondan hazırlanan diğer komponentler araştırılmalıdır. Bu komponentler başka alıcılarda da benzer veya daha şiddetli reaksiyonlara yol açabilirler. Şüpheli ürünlerden gram

boyaması ve kültür yapılmalıdır. Kontamine kanın transfüzyonundan birkaç saat sonrasına kadar septik reaksiyon ortaya çıkmayabilir. Nadir olsa da septik transfüzyon reaksiyonları öldürücü olabilir.

Gecikmiş hemolitik reaksiyonlar

Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonları (DHTR) eritrosit süspansiyonu sonrası antikor cevabının alıcıda günler veya haftalar sonra ortaya çıkmasıdır. Antikor yapımındaki bu farklılıklar antikor yapımının zamanıyla ilgilidir; anamnestik cevap (günler) veya primer cevap (haftalar) şeklinde olabilir. Bu olasılık her bir ünite kan için olmakla beraber, alıcıyı eritrosit antijenlerine ve D antijenlerine karşı sensitize etme olasılığı % 1-1,6 dır. Çoğu DHTR ekstravasküler dir ve sıklıkla Rh ve Kell sistem antijenlerine karşı oluşmuş antikorlarla ilişkilidir. Çünkü gecikmiş ekstravasküler hemolitik transfüzyon reaksiyonları nadiren komplemanın C5-C9 komponentlerini fikse eder. Klinik belirti ve bulgular genellikle hayatı tehdit etmez. Kompleman bağlanması ya gerçekleşmez, ya da sadece C3 'e yöneliktir. İkincisi genellikle eritrositin karaciğerdeki C3 reseptörleri aracılığıyla ortadan kaldırılmasıyla sonuçlanır. IgG ile kaplı eritrositler dalakta yok edilir. İnflamatuar sitokin üretimi az olan ve C3a ve C5a yapımı düşük olan DHTR hastalarında belirgin semptomlar: hafif ateş, halsizlik ve güçsüzlüktür. Pozitif direkt antiglobulin testi, alıcının antikorlarıyla kaplanmış, transfüze edilen donör eritrositlerini gösterir. Transfüze edilen kanın hızlı yıkımı anemi ve indirekt hiperbilirubinemiye yol açabilir, hemoglobinemi olağan değildir. Gecikmiş intravasküler hemolitik transfüzyon reaksiyonları (DİHTR) sıklıkla Duffy (Fy^a , Fy^b) veya Kidd (Jk^a veya Jk^b) kan grubu antijen sistemlerine karşı olan antikorlarla ilişkilidir.